

[Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial](#)

Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al.

【JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300】-peer reviewed (査読済み)

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19は、過剰な免疫応答により重篤疾患を引き起こす可能性がある。フルボキサミンは、サイトカイン産生を調節するシグマ1受容体(S1R)^Aの強力なアゴニストであり、親油性が高く、細胞内への取り込みが速いことから、臨床的悪化を防ぐ効果が期待される。COVID-19が軽症のうちにフルボキサミンを早期使用することによって、臨床的悪化を防ぎ、疾患重症度を下げられるかを検討した。

◇方法

◇試験デザイン、セッティング、および対象患者

フルボキサミンとプラセボを比較する、完全にリモート化された(非接触型)^B二重盲検無作為化臨床試験。参加者は、PCR検査でSARS-CoV-2感染が確定した地域在住の非入院成人患者で、COVID-19発症後7日以内、酸素飽和度は92%以上であった^C。2020年4月10日～8月5日にセントルイス大都市圏(ミズーリ州東部および南伊利ノイ州南部)で152人が登録された。追跡調査は2020年9月19日まで行った。

◇試験介入

1日3回15日間、フルボキサミンを100 mg投与する群^D(n=80)またはプラセボを投与する群(n=72)のいずれかに、患者を無作為に割り付けた(年齢と性別で層別)。

◇主要評価項目

主要エンドポイントは無作為割り付け後15日以内の臨床的悪化とし、その定義は(1)呼吸困難(息切れ)の症状が生じる、または息切れもしくは肺炎により入院する、(2)酸素飽和度(室内気下)が92%未満に低下、または酸素飽和度を92%以上に維持するために酸素補充を要する、の(1)(2)両方を満たすこととした。

^A σ -1 receptor: 小胞体ストレスセンサーであるIRE1(イノシトール要求性酵素1 α)との相互作用を介してサイトカイン産生の調節機能をもつ、小胞体シャペロンタンパク質。

^B 主要・副次エンドポイントについては、無作為割り付け後15日間1日2回行った調査で参加者が報告した回答にもとづき評価し、さらに研究スタッフが電話連絡で確認した。主要エンドポイントが生じた参加者については、入院中の医療記録から具体的な医療内容を確認した。有害事象と重篤有害事象は、無作為化から15日間、毎日、参加者の自己申告により記録した。

^C 重度の肺の基礎疾患(COPDもしくは在宅酸素療法を要する疾患、間質性肺疾患、肺高血圧症など)、非代償性肝硬変、うっ血性心不全(NYHA心機能分類のクラスIIIまたはIV)、免疫低下[例えば、実質臓器移植のレシピエントおよびドナー、骨髄移植のレシピエント、AIDS、免疫を抑制する生物学的製剤または高用量副腎皮質ステロイド(プレドニゾン>20 mg/日)を使用中]のある患者は除外した。

^D 原則として、初回50 mg、次に100 mgを1日2回、その後100 mgを1日3回投与。

◇結果

◇プラセボとの比較によるフルボキサミンの有効性

無作為割り付けされた患者152人〔平均年齢46±13歳，女性109人（72%）〕のうち，115人（76%）が試験を完了した。臨床的悪化は，フルボキサミン群80人中0人（0%），プラセボ群72人中6人（8.3%）で生じた（生存時間解析による絶対差異8.7%；95%CI[1.8%～16.4%]；ログランク検定 $\chi^2=6.8$, $p=0.009$ ）。プラセボ群での臨床的悪化は，無作為化から1～7日後，COVID-19発症から3～12日後に生じた。6人中4人がCOVID-19のため入院し，入院期間は4～21日であった。1人の患者は機械的人工呼吸を10日間必要としたが，死亡例はなかった。

◇有害事象

フルボキサミン群では重篤有害事象が1件，それ以外の有害事象が11件発現したのに対し，プラセボ群では重篤有害事象が6件，それ以外の有害事象が12件発現した。肺炎および胃腸症状（悪心，嘔吐など）は，フルボキサミン群に比べ，プラセボ群でより多く発現した。

◇考察

◇本研究の利点

本二重盲検プラセボ対照無作為化臨床試験は，COVID-19のパンデミック時に，完全にリモート化された（非接触型）試験が実行可能であることを実証した。成人のCOVID-19外来患者は自己隔離中であり，このような脆弱な患者集団の治療に焦点を当てた研究はこれまで行われていない。本試験のデザインの特徴として，発症から治療薬の初回投与までの日数が短く（中央値：4日），試験薬の投与開始が有効に行われたこと（92%で連絡した当日に初回投与），人種と性別において代表的サンプルであったことなどがある。

COVID-19外来患者の治療におけるフルボキサミンの潜在的利点として，安全性，広く入手可能である点，低価格，経口投与，などがある。フルボキサミンは他のSSRIと異なり，QT延長を引き起こすリスクが低い。

◇本試験の限界

本試験にはいくつかの限界がある。小規模試験であり単一地域で実施されたこと，エンドポイントのイベント発生数が少なかったこと，臨床的悪化の差異が治療効果というよりむしろベースライン時における酸素飽和度の差を反映した可能性があること，試験参加者の20%は15日目以前に調査への回答を止めたこと，追跡期間が短く，持続的症狀や遅発性悪化に対するフルボキサミンの効果を評価していないこと，臨床的悪化を分類するため本試験で設定した7段階順序スケールは検証済みのものではないこと，などである。

◇結論

成人のCOVID-19有症状外来患者を対象とした本予備的試験において，フルボキサミンによる治療を受けた患者は，プラセボに比べ，15日間での臨床的悪化の割合が低かった。しかしながら，本試験は小規模で追跡期間が短いという限界があり，臨床的有効性を評価するには，より明確なアウトカム指標を設定したより大規模な無作為化試験が必要と考えられる。（STOP COVID試験。ClinicalTrials.gov番号：NCT04342663）^E

^E A Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial of Fluvoxamine for Symptomatic Individuals With COVID-19 Infection
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342663?id=NCT04342663&draw=2&rank=1>